

Process for producing an IgM preparation for intravenous administration

Publication number: JP2001504092 (T)

Publication date: 2001-03-27

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:


- international: **A61K38/00; A61K39/395; A61P31/00; C07K16/06; G01N33/68; A61K38/00; A61K39/395; A61P31/00; C07K16/06; C12S3/00; G01N33/68;** (IPC1-7): A61K39/395; A61K38/00; C07K16/06

- European: C07K16/06A

Application number: JP19980517875T 19971014

Priority number(s): WO1997CH00388 19971014; EP19960810690 19961014

Also published as:

 EP0835880 (A1)
 US6136312 (A)
 SK46699 (A3)
 SI9720063 (A)
 RU2191032 (C2)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 2001504092 (T)

Abstract of corresponding document: **EP 0835880 (A1)**

An IgM-containing immunoglobulin solution is treated with a protease in a method for producing an immunoglobulin solution that is adequate for intravenous administration and having an Igm proportion higher than 5 weight % with respect to the immunoglobulin proportion. The iv-tolerant preparation obtained is characterized by not being chemically modified and by having low anticomplementary ACA activity.

~~~~~  
Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-504092

(P2001-504092A)

(43)公表日 平成13年3月27日(2001.3.27)

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | 識別記号 | F I            | テマコード*(参考) |
|--------------------------|------|----------------|------------|
| A 6 1 K 39/395           |      | A 6 1 K 39/395 | X          |
| 38/00                    |      | A 6 1 P 31/00  |            |
| A 6 1 P 31/00            |      | C 0 7 K 16/06  |            |
| C 0 7 K 16/06            |      | A 6 1 K 37/18  |            |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 14 頁)

|             |                             |         |                                                            |
|-------------|-----------------------------|---------|------------------------------------------------------------|
| (21)出願番号    | 特願平10-517875                | (71)出願人 | ロトクレーツシュティフツング・ゼントラル<br>ラボラトリウム・ブルツベンディエンシ<br>ュト・エス・アール・ケイ |
| (86)(22)出願日 | 平成9年10月14日(1997.10.14)      |         | スイス国 ツェーハー—3000 ペルン<br>22, ヴァンキドルフシュトラッセ 10                |
| (85)翻訳文提出日  | 平成11年4月14日(1999.4.14)       | (72)発明者 | レンチュ, マルクス                                                 |
| (86)国際出願番号  | P C T / C H 9 7 / 0 0 3 8 8 |         | スイス国 ツェーハー—3400 ブルグドル<br>フ, エュシュトラッセ 4                     |
| (87)国際公開番号  | W O 9 8 / 1 6 5 5 8         | (74)代理人 | 弁理士 萩野 平 (外4名)                                             |
| (87)国際公開日   | 平成10年4月23日(1998.4.23)       |         |                                                            |
| (31)優先権主張番号 | 9 6 8 1 0 6 9 0 . 6         |         |                                                            |
| (32)優先日     | 平成8年10月14日(1996.10.14)      |         |                                                            |
| (33)優先権主張国  | ヨーロッパ特許庁 (E P)              |         |                                                            |

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 静脈内適用のための I g M 製剤の製造方法

## (57)【要約】

I g M 分が免疫グロブリンの5重量%より多い静脈内適用に適した免疫グロブリン溶液の製造方法において、I g M 含有免疫グロブリン溶液をプロテアーゼで処理する。得られる静脈内適合性製剤は、化学的に修飾されていないことおよび低い抗補体活性 A C A を示すことを特徴とする。

【特許請求の範囲】

1. I g M分が全免疫グロブリン分に対して5重量%より大きい、化学的に修飾されておらず、静脈内投与可能なポリクローナル免疫グロブリン製剤を製造するために、相応したI g M含有血漿画分の水溶液または水性懸濁液をプロテアーゼで処理することを特徴とする前記免疫グロブリン製剤の製造方法。
2. 前記製剤の抗補体活性が $<500\text{ CH50/g}$ 蛋白質、好ましくは $<200\text{ CH50/g}$ 蛋白質、とりわけ $<150\text{ CH50/g}$ 蛋白質であることを特徴とする請求項1の方法。
3. I g M含有血漿画分の水溶液または水性懸濁液を、プロテアーゼ添加のもとに、酸性pH値において、少なくとも $15^{\circ}\text{C}$ の温度でインキュベートすることを特徴とする請求項1または2の方法。
4. インキュベーション温度が $20\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $35\sim 40^{\circ}\text{C}$ であることを特徴とする請求項3の方法。
5. インキュベーション時間が $1\sim 48$ 時間、好ましくは $6\sim 12$ 時間であることを特徴とする請求項3または4の方法。
6. I g M含有血漿画分の水溶液または水性懸濁液中のプロテアーゼ濃度が少なくとも $50$ 単位/g蛋白質、好ましくは $300\sim 1200$ 単位/gであることを特徴とする請求項1～5のいずれかの方法。
7. プロテアーゼ処理に際してのI g M含有血漿画分の水溶液または水性懸濁液のpH値が $3.5\sim 5.5$ 、好ましくは $3.7\sim 4.3$ であることを特徴とする請求項1～6のいずれかの方法。
8. プロテアーゼがエンドペプチダーゼであることを特徴とする請求項1～7のいずれかの方法。
9. プロテアーゼが、それぞれ場合により担体に固定化されていてもよいペプシン、パパイン、プラスミンまたはサーモリシンからなる群から選ばれた少なくとも1種のエンドペプチダーゼであることを特徴とする請求項8の方法。
10. I g M含有血漿画分の水溶液または水性懸濁液のイオン強度が $<0$ .

1、好ましくは $<0.04$ であることを特徴とする請求項1～9のいずれかの方

法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 静脈内適用のための I g M 製剤の製造方法

本発明は、静脈内適用に適した免疫グロブリン溶液の製造方法に関するものである。出発物質としては、ヒトまたは動物の血液から得られた、免疫グロブリンを濃縮された形で含有する蛋白質画分を使用する。

免疫グロブリンは、周知のように、ヒトおよび哺乳動物の免疫系において、感染防御に当たっての重要な役割を果たす。免疫グロブリンは、生化学的および生理学的性質を異にする種々のクラス（たとえば I g G、I g A、I g M、I g D および I g E）に分類される。1980年までは、単離され、予防および治療のための静脈内適合性製品として投入されたのは、I g Gのみであった。EP-A-0013901、EP-A-0413187およびEP-A-0352500には、とりわけβ-プロピオラクトンで処理することによって静脈内適合性とされたI g G製剤が記載されている。EP-A-0413188は、陰イオン交換クロマトグラフィーにより静脈内適合性画分を選択的に溶出させることによって静脈内適合性を達成する方法を記載している。

本発明の目的は、静脈内投与に適した治療および予防用の高度精製I g M濃縮物を製造することである。その製品は、低い抗補体活性（ACA）およびラットモデルにおいての低い血圧低下を示すべきであるが、I g M分子は化学的に修飾されるべきではない。この目的は、驚くべきことに、I g M含有免疫グロブリン溶液をプロテアーゼで処理することによって達成された。

従って、本発明の対象は、特許請求の範囲の請求項1において定義されている方法である。

プロテアーゼ処理は、ペプシン、パパイン、プラスミンまたはサーモリシンの存在下での高昇温度で実施されるインキュベーションであることが好ましい。それらプロテアーゼは化学的に修飾されていても、担体に固定化されていても、そして／または遺伝子工学的に製造されたものであってもよい。本発明の方法に従って得られた製剤は、静脈内投与可能な溶液とすることができる。かかる製剤はACAの低下、ラットモデルでの血圧低下の低減およびC1q結合活性の低下を

示す。

本発明方法のための出発材料としては、たとえばキストラー・ニッチマン (Kistler-Nitschmann) 分画で得られた血漿、沈澱AまたはB；コーン (Cohn) 画分 I / II / III；II / III、III；またはその他のヒトまたは動物血漿由来の IgM 含有血漿画分が適当である。たとえば、キストラー・ニッチマン法による沈澱Bなどの免疫グロブリン含有画分を緩衝液に溶解させ、0.5～5%オクタン酸を用いて pH 4～6、好ましくは pH 5 で沈澱させることによってほとんどの不純物を除去することができる。その後、その溶液を、少なくとも 50 U/g、好ましくは 600 U/g のペプシン添加のもとに、大きいイオン強度のもとで、1～48時間、好ましくは9時間、20～50℃、好ましくは37℃で、インキュベートする。

さらに精製するためには、この溶液を、たとえばDEAE基含有ゲルを用いてのバッチ式またはカラム法による吸着処理に付す。最終製品中の IgM 濃度を高めたいときには、IgM 含有溶液をイオン交換体 (たとえばTMAEフラクトゲル) にかける。たとえば塩の勾配または pH の勾配を利用した選択的溶出によって、IgM 画分を単離できる。限外濾過およびダイアフィルトレーション、もしくはゲル濾過によって、溶液を濃縮し、電解質含量を最終の静脈内適合性処方に調整することができる。蛋白質濃度は1～20%、好ましくは3～6%とする。製品には、蛋白質、好ましくはアルブミン、ならびに糖類、好ましくはグルコースおよびサッカロース、またはアミノ酸を追加的に含有させることもできる。

免疫グロブリン製剤の静脈内適合性の評価のためには、抗補体活性 (ACA) を参照するのが普通である。ACAを測定するには、試験すべき製品の所定量を所定量のモルモット補体とともにインキュベートし、補体の残存量を定量する。ACAは、免疫グロブリン1g当たりのCH50の消費量として表示する。報告しているACAの結果は、大部分が、M・マイヤー (Mayer) が発表している方法に従って測定したものである (M・M・マイヤー (1961年) 補体および補体結合 (Complement and complement fixation))。

tion)。実験免疫化学 (Experimental Immunoch emistry) 第2版中の第133-240頁、C・トーマス社、スプリングフィールド、イリノイ州)。静脈内適用可能なIgG製品に対する基準値としては、蛋白質1g当たり<1000CH50のACAが妥当である。

静脈内適合性の評価のためには、さらに、C1q補体成分の免疫グロブリンへの結合を考慮に入れることができる。この測定のためには、所定量の試験製品を所定量の精製放射性標識C1q成分とともに緩衝液中および血清中でインキュベートする。試験製品のC1q結合活性は、ポリエチレングリコール存在下での沈降によって求められる。沈降物中の放射能が高いほど、製品のC1q結合活性は大きい。C1qを2つの異なる方法で放射能標識するとき、C1q結合の様式およびそれと同時に製品の品質についてより高度の情報を得ることができる。一方ではできる限り温和な酸化条件のもとでラクトペルオキシダーゼ (LPO) と、他方では強烈な酸化条件下にクロラミンT (CT) と。P・シュペート (Spaeth) が発表している方法に従って検討が行われた。(P・J・シュペート、A・コルヴェッタ (Corvetti)、U・E・ニデッガ (Nydegger)、R・ビュトラ (Buetler) : ラクトペルオキシダーゼおよびクロラミンT-沃素化C1qを用いての拡張C1q結合アッセイ。スカンジナビアン・ジャーナル・オブ・イミヌロジー (Scand. J. Immunol.) 第18巻第319-328頁、1983年)。完全な静脈内適合性製剤については、C1q結合活性ができるかぎり少ないことが期待される。免疫グロブリンの静脈内適合性を検定するための一つのモデルは、ブレイカーらのラットモデルである [W・K・ブレイカー (Bleeker)、J・アハテルベルフ (Agterberg)、G・リッヒター (Richter)、A・デ・フリース=ヴァン・ロッセン (de Vries-van Rossen)、J・C・パッカー (Bakker) : 免疫グロブリン製剤の降圧性副作用を検出するための動物モデル。ヴォークス・サングイニス (Vox. Sang.) 第52巻第281-290頁 (1987年)]。このモデルでの適合性パラメータは血圧である。静脈内非適合性製品は明瞭な血圧低下を惹起する。

## 実施例

### 参照例 1

キストラー・ニッチマン法による沈澱 B 1 k g を pH 5. 1 の 0. 1 M 酢酸緩衝液 4 k g に懸濁させ、室温で 2 % のオクタン酸と混合した。オクタン酸 1 g 当たり 0. 1 5 g の磷酸三カルシウムを加え、沈澱を濾別した。濾液を 2 0 ミリモル／ピペラジン、6 0 ミリモル／Na C l (pH 5. 8) に対するダイアフィルトレーションに付した。ダイアフィルトレーション後の溶液を、蛋白質 1 g 当たり 7 5 m g の DEAE-セファデックスで処理した。続いて、蛋白質濃度を 2 0 m g / m に調整し、溶液を、2 5℃において、1 % トウイーン 8 0 および 0. 3 % TNBP (磷酸トリ-n-ブチル) で 8 時間処理した。つぎに、溶液を TMAE-フラクトゲル カラムにかけ、2 0 m m o l ピペラジン、1 6 0 m m o l Na C l (pH 5. 8) により 1 g M 画分を溶出した。最終製品を蛋白質 5 % に濃縮し、pH 値を 4. 5 に調整した。

### 参照例 2

キストラー・ニッチマン法による沈澱 B 1 k g を pH 5. 1 の 0. 1 M 酢酸緩衝液 4 k g に懸濁させ、室温で 2 % のオクタン酸と混合した。オクタン酸 1 g 当たり 0. 1 5 g の磷酸三カルシウムを加え、沈澱を濾別した。濾液を 2 0 ミリモル／Na C l に対するダイアフィルトレーションに付し、溶液を蛋白質 2 0 m g / m とした。0. 2 M H C l で pH 値を 4. 0 に調整し、溶液を 3 7℃で 9 時間インキュベートした。2 0℃まで冷却後、pH を 5. 8 に調整し、ピペラジンを 2 0 m m o l / 、Na C l を 6 0 m m o l / となるように加えた。つぎに、溶液を、2 5℃において、1 % トウイーン 8 0 および 0. 3 % TNBP (磷酸トリ-n-ブチル) により 8 時間処理した。続いて、溶液を TMAE-フラクトゲル カラムにかけ、2 0 m m o l ピペラジン、1 6 0 m m o l Na C l (pH 5. 8) により 1 g M 画分を溶出した。最終製品を蛋白質 5 % に濃縮し、pH 値を 4. 5 に調整した。

### 実施例 1

キストラー・ニッチマン法による沈澱 B 1 k g を pH 5. 1 の 0. 1 M 酢酸緩



衝液 4 k g に懸濁させ、室温で 2 % のオクタン酸と混合した。オクタン酸 1 g 当たり 0 . 1 5 g の磷酸三カルシウムを加え、沈澱を濾別した。濾液を 2 0 ミリモル / NaCl に対するダイアフィルトレーションに付し、溶液を蛋白質 2 0 m g / m l とした。0 . 2 M HCl で pH 値を 4 . 0 に調整し、蛋白質 1 g 当たり 6 0 0 単位のペプシンを加えた。つぎに、溶液を 3 7 °C で 9 時間インキュベートした。2 0 °C まで冷却後、pH を 5 . 8 に調整し、ピペラジンを 2 0 m m o l / 、NaCl を 6 0 m m o l / となるように加えた。つぎに、溶液を、2 5 °C において、1 % トウイーン 8 0 および 0 . 3 % TNBP (磷酸トリ-n-ブチル) により 8 時間処理した。続いて、溶液を TMAE-フラクトゲル カラムにかけ、2 0 m m o l ピペラジン、1 6 0 m m o l NaCl (pH 5 . 8) により 1 g M 画分を溶出した。最終製品を蛋白質 5 % に濃縮し、pH 値を 4 . 5 に調整した。

#### 実施例 2

沈澱 B 1 k g を参照例 2 と同様に処理した。ただし、pH 4 でのインキュベーションの前に、蛋白質 1 g 当たり 6 0 0 単位のペプシンに代えて蛋白質 1 g 当たり 1 2 0 0 単位のペプシンを加えた。

#### I . 実験的製品の特性決定

免疫グロブリン I g G、I g A および T g M を、抗血清を用いて比濁法によって定量した。総蛋白質含量はケルダール法によって求めた。

|       | 蛋白質<br>m g / g | I g G<br>m g / g | I g A<br>m g / g | I g M<br>m g / g | 同種凝集素     |         |
|-------|----------------|------------------|------------------|------------------|-----------|---------|
|       |                |                  |                  |                  | 抗 A       | 抗 B     |
| 参照例 1 | 4 4 . 4        | 4 . 1            | 1 6 . 8          | 4 5 . 0          | 1 : 6 4   | 1 : 6 4 |
| 参照例 2 | 4 8 . 1        | 8 . 6            | 1 9 . 3          | 4 3 . 5          | 1 : 1 2 8 | 1 : 6 4 |
| 実施例 1 | 5 1 . 3        | 7 . 0            | 2 2 . 0          | 5 0 . 5          | 1 : 1 2 8 | 1 : 6 4 |
| 実施例 2 | 4 6 . 9        | 4 . 7            | 2 0 . 2          | 5 1 . 0          | 1 : 1 2 8 | 1 : 6 4 |

#### I I . 適合性パラメータの表

|      | 処理                     | ACA        | ラット<br>モデル | C1q結合    |         |          |         |
|------|------------------------|------------|------------|----------|---------|----------|---------|
|      |                        |            |            | 緩衝液      |         | 血清       |         |
|      |                        | CH50<br>/g | 血圧低下<br>%  | LPO<br>% | CT<br>% | LPO<br>% | CT<br>% |
| 参照例1 | pH4なし                  | 515        | 19         | 1.5      | 0.1     | 43       | 5.5     |
| 参照例2 | pH4                    | 179        | 18         | 0        | 0.5     | 42       | 6.7     |
| 実施例1 | pH4と<br>600Uの<br>ペプシン  | 125        | 7          | 0        | 0.3     | 34       | 3.9     |
| 実施例2 | pH4と<br>1200U<br>のペプシン | 89         | 2          | 0        | 0.5     | 23       | 3.7     |

ペプシンの添加は、ACAの低減、ラットモデルにおける血圧低下の減少ならびにC1q結合活性の低下をもたらす。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CH 97/00388

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 6 C07K16/06 A61K39/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                   | Relevant to claim No. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y          | EP 0 120 835 A (IMMUNO AG FÜR<br>CHEMISCH-MEDIZINISCHE PRODUKTE) 3 October<br>1984<br>see claims 1-4<br>see page 1, line 17 - page 3, line 24<br>--- | 1-10                  |
| Y          | EP 0 413 188 A (BIOTEST PHARMA GMBH) 20<br>February 1991<br>cited in the application<br>see claims 1-22<br>---                                       | 1-10                  |
| Y          | US 4 075 193 A (C. J. CAMPBELL ET AL) 21<br>February 1978<br>see claims 1-10<br>see column 2, line 63 - column 3, line 6<br>---<br>-/-               | 1-10                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 January 1998

Date of mailing of the international search report

21. 01. 98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 eponl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siatou, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 97/00388

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y          | EP 0 352 500 A (BIOTEST PHARMA GMBH) 31 January 1990<br>cited in the application<br>see claims 1-14<br>---                                                                                                                                                                                                                                                 | 1-10                  |
| Y          | EP 0 013 901 A (BIOTEST SERUM-INSTITUT GMBH) 6 August 1980<br>cited in the application<br>see claims 1-5<br>see page 5, line 16 - line 31<br>---                                                                                                                                                                                                           | 1-10                  |
| Y          | P.SCHIFF ET AL: "The preparation, testing, and properties of human gamma globulin for intravenous administration" AUSTRALIAN PAEDIATRIC JOURNAL, vol. 4, 1968, pages 121-126, XP000197065<br>see page 122, left-hand column, line 43 - right-hand column, line 15<br>see page 124, right-hand column, line 11 - page 125, left-hand column, line 23<br>--- | 1-10                  |
| A          | EP 0 221 505 A (SCLAVO S.P.A.) 13 May 1987<br>see claims 1-17<br>---                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1-10                  |
| A          | J. T. SGOURIS: "The Preparation of Plasmin Treated Immune Serum Globulin for Intravenous Use" VOX SANGUINIS, vol. 13, no. 1, July 1967, CH, pages 71-84, XP000197069<br>see page 74, line 1 - line 36<br>see page 80, last paragraph - page 82, line 12<br>-----                                                                                           | 1-10                  |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 97/00388

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 120835 A                               | 03-10-84            | AT 383739 B                | 10-08-87            |
|                                           |                     | AT 387717 B                | 10-03-89            |
|                                           |                     | CA 1248447 C               | 10-01-89            |
|                                           |                     | CA 1216792 A               | 20-01-87            |
|                                           |                     | DK 131284 A                | 17-09-84            |
|                                           |                     | DK 152486 A                | 03-04-86            |
|                                           |                     | JP 1885985 C               | 22-11-94            |
|                                           |                     | JP 60001136 A              | 07-01-85            |
|                                           |                     | JP 1955824 C               | 28-07-95            |
|                                           |                     | JP 6084965 B               | 26-10-94            |
|                                           |                     | JP 62096857 A              | 06-05-87            |
|                                           |                     | US 5234685 A               | 10-08-93            |
|                                           |                     | US 4886758 A               | 12-12-89            |
| EP 413188 A                               | 20-02-91            | DE 3927111 A               | 21-02-91            |
|                                           |                     | AT 117900 T                | 15-02-95            |
|                                           |                     | DE 59008404 D              | 16-03-95            |
|                                           |                     | ES 2067600 T               | 01-04-95            |
|                                           |                     | JP 3204822 A               | 06-09-91            |
|                                           |                     | US 5410025 A               | 25-04-95            |
| US 4075193 A                              | 21-02-78            | CA 1083959 A               | 19-08-80            |
|                                           |                     | DE 2752694 A               | 01-06-78            |
|                                           |                     | FR 2372173 A               | 23-06-78            |
|                                           |                     | GB 1552708 A               | 19-09-79            |
|                                           |                     | JP 53069823 A              | 21-06-78            |
|                                           |                     | NL 7713023 A               | 30-05-78            |
| EP 352500 A                               | 31-01-90            | DE 3825429 A               | 01-02-90            |
|                                           |                     | DE 58905514 D              | 14-10-93            |
|                                           |                     | ES 2059640 T               | 16-11-94            |
|                                           |                     | JP 1935013 C               | 26-05-95            |
|                                           |                     | JP 2078635 A               | 19-03-90            |
|                                           |                     | JP 6052437 B               | 17-08-94            |
|                                           |                     | PT 91170 B                 | 30-06-95            |
|                                           |                     | US 5190752 A               | 02-03-93            |
| EP 13901 A                                | 06-08-80            | DE 2901822 A               | 31-07-80            |
|                                           |                     | AT 2192 T                  | 15-01-83            |
|                                           |                     | US 4318902 A               | 09-03-82            |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 97/00388

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 221505 A                               | 13-05-87            | AU 6427886 A               | 14-05-87            |
|                                           |                     | CA 1306964 A               | 01-09-92            |
|                                           |                     | DE 3680860 A               | 19-09-91            |
|                                           |                     | JP 2098457 C               | 02-10-96            |
|                                           |                     | JP 7121876 B               | 25-12-95            |
|                                           |                     | JP 62114919 A              | 26-05-87            |
| -----                                     |                     |                            |                     |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW